

⑤ Int. Cl.²
C 07 D 401/04
A 61 K 31/44
A 61 K 31/41
(C 07 D 401/04
C 07 D 213/53
C 07 D 249/08)

⑥ 日本分類
16 E 431
30 B 0
30 B 4
30 C 0
6 B 3
6 C 0

⑦ 日本国特許庁

特 許 公 報

庁内整理番号 7306-44

⑧ 特許出願公告

昭50-24315

⑨ 公告 昭和50年(1975)8月14日

発明の数 2

(全 9 頁)

BEST AVAILABLE COPY

⑩ トリアゾール類の製法

⑪ 特 願 昭46-74222

⑫ 出 願 昭46(1971)9月25日

優先権主張 ⑬ 1970年9月25日 ⑭ アメリカ 5 の化合物と反応し、得られる中間体を加熱することとを特徴とする式

カ国 ⑮ 75784

公 開 昭47-7220

⑯ 昭47(1972)4月19日

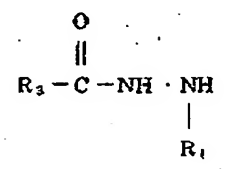
⑰ 発 明 者 ジョン・ジェイムズ・バルドウィ
ン
アメリカ合衆国ペンシルヴァニア・
ランズデール・ローリング・ヒル・
ファームズ・ワゴン・フィールロ
ード

同 フレデリック・チャールズ・ノヴ 15 の化合物の製造方法。

エロ (式中、R₁ は水素または低級アルキルであり、
アメリカ合衆国ペンシルヴァニア・ R₂ は低級アルキルフェニル、2-ピリジル、3
パーウイン・ペアーロード 786 ーピリジル、4-ピリジル、低級アルキル2-ピ
⑱ 出 願 人 メルク・エント・カムパニー・イ リジルまたは低級アルキル4-ピリジルであり、
ンコーポレーテッド 20 R₃ は2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジ
アメリカ合衆国ニュージャージー・ル、低級アルキル2-ピリジル、低級アルキル4
ロホウエーイースト・リンカーン ーピリジルまたは4-ピリジル-1-オキシドで
アヴニニュー 126 ある。但し、R₁ が水素であるときは、R₂とR₃
⑲ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外2名 は同時に2-ピリジルまたは4-ピリジルではな
25 い。またWは低級アルキルである。)

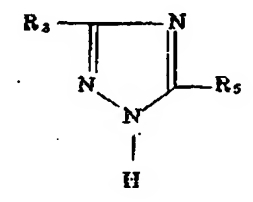
⑳ 特許請求の範囲

1 式

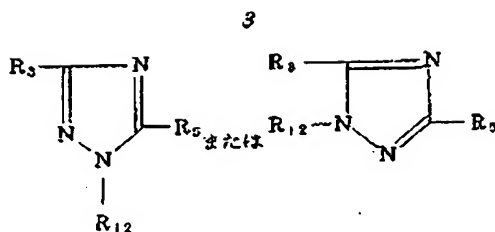


の化合物を式

2 式



35 の化合物をアルキル化剤と反応することを特徴とする式



の化合物の製造方法。

(式中、 R_{12} は低級アルキルであり、 R_3 は低級アルキルフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、低級アルキル2-ピリジルまたは低級アルキル4-ピリジルであり、 R_5 は2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、低級アルキル2-ピリジルまたは低級アルキル4-ピリジルである。)

発明の詳細な説明

5位をピリジル基で、また3位をピリジル基で置換された置換1・2・4-トリアゾールを活性成分として含有する痛風及び過尿酸症の治療に有用な組成物を開発した。これらの置換トリアゾール類の製造方法を記載する。またこれらの化合物は新規なものである。

本発明は3-及び5-一位が置換され、さらに1-一位を任意に置換しうる或る種の1・2・4-トリアゾール類の抗痛風及び抗過尿酸症剤としての使用に関するものである。

本文に記載する3・5-ジ置換-1・2・4-トリアゾール類は抗痛風及び抗過尿酸症剤としての有用性を有するものである。

痛風はヒト及び下級動物、特に鳥類や爬虫類に見られる症状であり、それは血中の過剰の尿酸によるプリン代謝の欠陥、急性関節炎の発病、及び関節の軟骨部に於ける石灰沈着の形成を特徴とするものである。これらの沈着は主として尿酸塩或いは尿酸により形成される。過尿酸症は血中に於ける過剰の尿酸を特徴とする症状である。

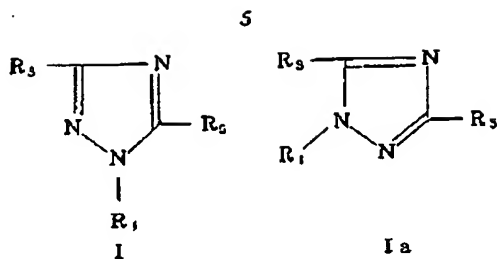
尿酸は体内では何等生化学的機能を果さず単なるプリン代謝の最終生成物である。広い範囲の化学的過程に於いて重要な役割を演ずるプリン塩基アデニン及びグアニンはいずれも体内に於いて尿酸を生ずるということはその分野では既に知られていることである。アデニル酸及びグアニル酸は分解的代謝酵素により遊離のプリン塩基に交換される。その遊離のプリン塩基の一部はプリンリボ

ヌクレオチドに変換され残りの部分は遊離塩基やサンテン及びヒポキサンテンに分解される。単独の酵素キサンテンオキシダーゼは排泄のためキサンテン及びヒポキサンテンを尿酸に変換するのである。

ヒトのプリン生合成はグルタミン拮抗物質アザセリン及び6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイニンによりホルミルグリシンイミドリボチドの段階で阻止しうるのであるが、望ましくない副作用の高い影響範囲がこの目的のためのこれらの臨床的使用を妨げている。近年薬学的製剤の使用による痛風に冒された患者に於ける高水準の尿酸の制御に於ける試みでかなりの進歩が為された。尿酸合成はヒポキサンテンの構造異性体である化合物

15 物アロプリノール、4-ヒドロキシピラゾール(3・4-d)-ピリジンの使用により効果的に閉鎖される。アロプリノールは、ヒポキサンテン及びキサンテンの両者の尿酸への交換にかかわる酵素キサンテンオキシダーゼの特異的阻害剤として作用する。痛風に冒された患者への本化合物の投与の直接的結果として、通常尿中に於ける尿酸の一部がオキサンプリン類ヒポキサンテン及びキサンテンに変換される、すなわち血清及び尿中の尿酸含量を大きく減少させるのである。アザセリンもまた痛風に冒された患者に、異常な量の尿酸を生成しがちである過剰のプリン合成を阻止するために用いられている。アセチルサリチル酸、チオフェニルピラゾリジン及びフェニルブタゾンの様な他の化合物も痛風の治療に用いられている。痛風の治療に用いられている現在の化合物の多くは、しかしながら、炎症及びそれに伴う他の症状を除去するが、痛風の関節炎或いは過尿酸症を起す症状には効果を持たない。すなわち痛風の予防的処置ばかりでなく過尿酸症に伴うその他の異常な症状の治療に用いることのできる化合物の必要性が依然存在するのである。

本発明により、式I及びIaの化合物が抗痛風及び抗過尿酸症剤として有用であり、それらはキサンテンオキシダーゼの作用を阻害しそれにより血清及び尿の尿酸含量を低下させるということが見出された。



式中 R_1 は水素、低級アルキル、低級アルカノイル、または低級アルキルカルバモイルを表わし、 R_3 は低級アルキルフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、低級アルキル2-ピリジルまたは低級アルキル4-ピリジルを表わす。また、 R_5 は2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、低級アルキル2-ピリジル、低級アルキル4-ピリジルまたは4-ピリジル-1-オキシンドを表わす。

但し、 R_1 が水素であるとき、 R_3 と R_5 は同時に2-ピリジルまたは4-ピリジルではない。また同じ目的に有用なものとしてその様な化合物のN-オキシンド及び薬学的に許容される非毒性塩類があり、そのN-オキシンド及び塩類は分子内に存在するピリジン環のものである。

これらの化合物はまた有用な降圧活性も保持している。

これらの物質を抗痛風、抗過尿酸症及び降圧剤として含有する薬学的組成物、さらにそれらの化合物を必要とする宿主に対しそれらの化合物及びそれらを含有する組成物の有効量を投与することによる痛風、過尿酸症の治療及び血圧の低下の方法を創出している。

これらの化合物の成る物、例えばN-オキシンド類、 R_1 が水素以外のものであるもの、は新規のものであり、本発明はこれらの化合物及びその製造方法の規定を意図するものである。

抗痛風、抗過尿酸尿及び降圧剤として当該組成物及び本発明の方法に使用される望ましい化合物は、 R_1 が水素、低級アルキル基特にメチル、エチル、ブチル及びアミルの如く1-5個の炭素を含有するもの、低級アルカノイル基特にアセチル、プロピオニル、或いはブチリルの如き2-6個の炭素のもの、低級アルキルとして特にメチル、エチルまたはプロピルを含むジ-低級アルキルカルバモイルである上記式I及びIaの化合物である。

本発明の最も望ましいのは R_1 が水素であることである。

R_3 はアルキルフェニル基を表わし、それは1-3個のアルキル置換基を有することができ、それはメチル、エチルまたはブチルの様な低級アルキルが望ましい。これはまたピリジルまたは低級アルキルピリジルをも表わし、後者は1ないし3個の低級アルキル基を含有しそれらは同一または相違してよく、メチル、エチル或いはプロピルが望ましい。ピリジルは可能な三種の異性体のいずれの一つでもよい。アルキルピリジル置換基は好適にはアルキル2-ピリジルおよびアルキル4-ピリジルである。本発明にて最も好ましいものは、 R_3 は4-ピリジルである。 R_5 は R_3 置換基について記したと同様にピリジル或いは低級アルキルピリジルでよい。望ましい化合物は R_5 が4-ピリジルのものである。

これらの1・2・4-トリアゾール類の薬学的に許容される塩類は本発明の範囲内に含まれる。それらにはナトリウム、カリウム及びカルシウムのようなアルカリ及びアルカリ土類金属塩がある。ピリジン置換基の酸付加塩及び第4級塩、例えばメチオダイド、エチオダイド、塩酸塩、硫酸塩、過石炭酸塩、シュウ酸塩等々も含まれている。ピリジン置換基のN-オキシンドもまた本発明の範囲内である。

既に示されている様に前述の化合物は血液及び尿中の尿酸濃度を低下しまた血圧を低下させる性質を有している。これらの療法的に活性な化合物はその様な治療を必要とする哺乳類に対し薬学的に許容される担体と混合或いは予め分散し特に錠剤或いはカプセルの様な単位服量の、経口的に投与し得る固形物の型で、或いはシロップや薬液に代表される型の溶液或いは懸濁液として投与する。その薬剤組成物中の活性成分の量は薬剤としてのエレガンス (pharmaceutical elegance) の様な因子やそれぞれの投与にて必要とされる薬剤量に基づき妥当な限界内で変えることの出来るものである。約25-500ミリグラムの活性成分を含有する固形単位投与量製剤物、及びトリアゾールの重量で約5-40%を含む液体調製物を用いることが便利である。

これらの薬学的組成物は既知の薬学的方法のいずれかにより製造することが出来る。例えば錠剤

7

については、トリアゾールを例えばゴム、デンプン及び糖の様な適当な結合剤を含む不活性な薬学的担体と調合するのである。それらはまた希釈剤と共に成いはなしでゼラチンカプセル中に封入してもよく、また公認の天然成いは合成香料物質の添加による香気の操作をすることが出来るという利点を有する薬液、シロップ成いは懸濁液に製剤してもよい。本化合物は有効量として一日あたり約30mgないし1.5gの投与量を与える様に分配した組成物にて一般に投与される。望ましい経口投与量水準は一日あたり約100-800mgである。

次の例は本発明の治療的に活性なトリアゾールを含有する代表的な錠剤、カプセル及び薬液製剤物を例示しようとするものである：
製剤物Ⅰ-活性成分0.5gから成る圧縮錠剤

| 成 分 | 分量mg |
|------------------------------------|-------|
| 3-(3-ビリジル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール | 500.0 |
| デンプンペースト-12-1/2% 100cc許容 | 12.5 |
| | 512.5 |
| デンプン、U.S.P. コーン | 25.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 5.5 |
| | 543.0 |

3-(3-ビリジル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールをデンプンペーストにて顆粒化し、漉つている間にNo.14の網目を通し、45℃にて20時間乾燥、その後No.14の篩を3回通す。デンプンをその後顆粒化に対しNo.90の濾布を通し、そして全ての成分を充分に混合する。ステアリン酸マグネシウムは顆粒化のためNo.90の濾布を通しこれらの成分を混合する、その後0.205±0.005"の厚さを有する14/32"平面傾斜型で刻印のついたパンチ(14/32" flat, bevelled, scored punch)を用いその顆粒を錠剤に圧縮し、それぞれ0.543グラムの1000錠を得る。

製剤物Ⅱ：カプセル-350mgカプセルとして

8

| 成 分 | 分量 mg |
|---------|-------|
| 本発明の化合物 | 250 |
| 乳糖 | 93 |
| タルク | 7 |

乳糖、タルク及び本発明の化合物を適当な混合装置中で混合し、目的重量250mgにて2カプセルにカプセル化する。

製剤物Ⅲ：液体懸濁液-処方

| 成 分 | 分量 g/l |
|-----------------------------------|--------------------|
| グエーガム (Veegum) H.V. | 3.0 |
| 水 | 150.0 |
| メチル パラベン (methyl paraben) | 1.0 |
| 1-メチル-3,5-ジ-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール | 50.0 |
| カオリン | 10.0 |
| フレーバー | 1.0 |
| グリセリン | 合計量を1リットルとするための必要量 |

グエーガムを微しく撹拌しつつ水に懸濁しメチルパラベンを加えそして一晩放置しグエーガムの完全な水和を確実なものとする。別容器にて1-メチル-3,5-ジ-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールを約750ccのグリセリン中に懸濁する。カオリンを加え均一となるまで撹拌する。グエーガム及びメチルパラベンの水性分散液を緩やかに加える。フレーバーを加え、撹拌を1時間継続し均一性を確かにする。残りのグリセリンにて1ℓとする。均一となる迄撹拌。茶サジ1杯が250mgの1-メチル-3,5-ジ-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールを含有する。

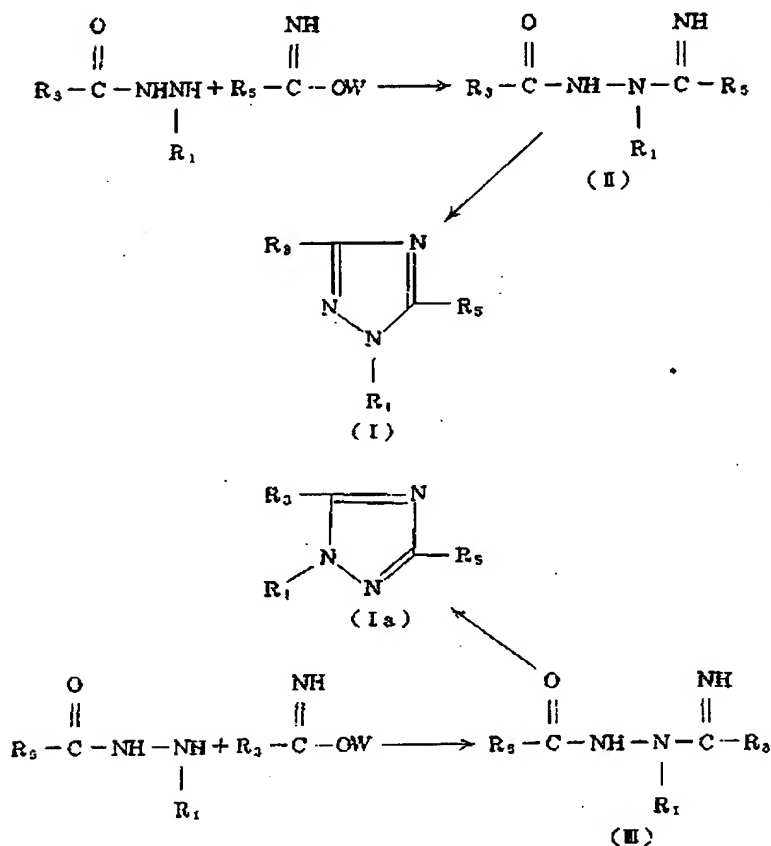
本発明の一部であり、上記の如く製剤しうる化合物は次の通りである：

5-(4-ビリジル)-3-(2-メチル-4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、3-

9

10

5-ジ(2-メチル-4-ピリジル)-1・2・* 1-アセチル-3・5-ジ(4-ピリジル)-
 4-トリアゾール、 1・2・4-トリアゾール、
 5-(4-ピリジル)-3-(2・6-ジメチ 1-エチル-3・5-ジ(2-ピリジル)-1・
 ル-4-ピリジル)-1・2・4-トリアゾール、 2・4-トリアゾール、
 3・5-ジ(2・6-ジメチル-4-ピリジ 5 式I及びIaの化合物は次のフローダイアグラ
 ル)-1・2・4-トリアゾール、 ムに示した一連の反応により製造できる。すなわ
 1-ブチル-3・5-ジ(4-ピリジル)- ち
 1・2・4-トリアゾール、 *



ここでR₁、R₃及びR₅は既に定義した通りであり、またWは1-5炭素を含む低級アルキル基である。

上記反応式から理解できる様に、例えばニコチノイルヒドラジンの様な置換ヒドラジン化合物を適当な溶液中でイミノエステルと反応するのである。メタノール、エタノール或いはニトロメタン

の様な低沸点溶媒、またはデカリン、キシレン或いはジメチルスルホキシドの様な高沸点溶媒の何れを使用してもよい。低沸点溶媒を使用すると反応の生成物は通常アシルアミドラゾン中間体である。室温ないし溶媒の還流速度にて3-20時間の反応時間を用いる。中間体アシルアミドラゾンII(III)は無溶媒で125-300℃の間の温度に

11

て15分ないし1時間、或いはより沸点の高い溶媒中でその還流温度或いはその近傍にて1ないし20時間加熱することにより(I)に変換することができる。その最終閉環成環体を本分野で既知の方法により単離し精製する。高沸点溶媒を使用するなら、その溶媒の還流温度或いはその近辺で反応は都合よく進む。望ましい温度範囲は100°-200°の間である。その反応時間は用いる個々の温度範囲に依る。反応は中間体の単離をせず行ない、最終閉環成環体を本分野で既知の方法により単離、精製する。例えば生成物をメタノール或いはエタノールの様な適当な溶媒から結晶化すればよい。上記反応ダイアグラムから分かる様にR₁が水系以外である場合は、個々のヒドラジン化合物及び個々のイミノエステルの選択は3及び/または5位に必要とする置換基に依るであろう。

一方、本文に述べる1・2・4-トリアゾール類は、例えば4-シアノピリジンの様な適当なカルボニトリルをナトリウム或いはカリウムの様なアルカリ金属と反応してイミノエステルを形成することにより製造することができる。その中間体の溶液をその後、例えばピリジンカルボン酸ヒドラジドの様な適当なカルボン酸ヒドラジドとメタノール或いはエタノールの様な適当な溶媒中で反応する。その反応混合物を生ず約1-2時間、時に還流温度にて加熱し、その後その反応混合液を濃縮して溶媒を除去しその固体中間体を昇温して、100-300°の温度が望ましいが、約15分から数時間加熱する。その生成物を既知の方法により集める。高沸点の溶媒を用いる場合には、その溶媒の還流温度或いはその近辺にて反応を行うことが都合がよい。望ましい温度範囲は100-200°であり、望ましい反応時間は用いる温度範囲に依る。

1位に置換基を有するこれらの化合物はまた置換トリアゾールを適当なアルキル化、アシル化或いはカルバモイル化剤と反応することによつても製造できるものである。R₁及びR₂が互いに異なる置換基の時、R₁が水系以外である場合、すなわち置換基がトリアゾール環に於ける隣接する窒素の何れか1つに置換している時には化合物の混合物が得られる。例えば置換基がアセチルまたはブチル基の様な低級アルカノイル基の場合、

12

例えば無水酢酸或いは無水酪酸の様な低級アルカノイル基の水物とそのトリアゾールを反応する。1位に於ける置換基がアルキル基の場合ならトリアゾールのナトリウム塩を例えば沃化n-プロピルジメチル砒酸の様なアルキル化剤と反応することによりそのアルキル化は達成される。1・2・4-トリアゾールのアルキル化は一般に1位に起るのである。そのアルキル基がメチル基である場合には、そのトリアゾールをジエチルエーテルの様な適当な溶媒中でジアゾメタンと反応することにより達成することができる。1-カルバモイル化合物は母化合物をテトラヒドロフランの様な不活性溶媒中にてハロゲン化カルバモイルまたはハロゲン化ジ低級アルキルカルバモイルと反応することにより合成してもよい。

1位にアルキル基を有するこれらの化合物の別途製造法としては、先ず、例えば4-シアノピリジンの如きニトリルを室温にてメタノールの様なアルコール性溶媒中でナトリウムと反応し、この溶液に、例えばN-低級アルキルイソニコチン酸ヒドラジドの様なヒドラジドを加えることから成るものである。反応は一般に還流温度に加熱し、そのアルキル化トリアゾールは既知の方法にて単離する。例えば、その溶液を濃縮し、固形生成物を濾別して集めればよいのである。その置換基の性質により、最終閉環成環体或いは中間体アシルアミドラゾンが得られる。中間アシルアミドラゾンが得られる場合には、無溶媒にてその中間体を約100-300°にて約15分ないし数時間加熱すればよく、或いは高沸点溶媒にて約100-200°の温度にて約1-20時間加熱すればよい。

次の実施例は例示の目的で掲げるものであり限定しようとするものではない。

35 実施例 1

5-(4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1・2・4-トリアゾール
メタノール中にて4-シアノピリジン(8.3グラム、0.08モル)にナトリウム(0.4グラム)を加え、その溶液を室温にて30分放置する。メタノール(160ml)中2-メチルイソニコチン酸ヒドラジド(0.07モル)の懸濁液を加え、そして得られる溶液を30分間加熱還流する。冷却の後、中間体アシルアミドラゾンを濾過して集め

る。その非環状中間体をその後260℃にて15 * 248℃。

分間加熱し、その後反応を室温に冷却する。アセ 実施例 2-9

トニトリル-水から再結晶し、5-(4-ビリジ 次の化合物を実施例1にて記載した反応方法に

ル)-3-(2-メチル-4-ビリジル)-1- より製造した:

2-4-トリアゾールを得る。mp. 245- *5

| 実施例 | ヒドラジド | ニトリル | 化 合 物 | 融 点 |
|-----|----------------------|--------------------|---|------------|
| 2 | 2-メチルイソニコチン酸ヒドラジド | 2-メチル-4-シアノビリジン | 3-5-ビス(2-メチル-4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール | 229-231℃ |
| 3 | イソニコチン酸ヒドラジド | 2-6-ジメチル-4-シアノビリジン | 5-(4-ビリジル)-3-(2-6-ジメチル-4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール | 292-293℃ |
| 4 | 2-6-ジメチルイソニコチン酸ヒドラジド | 2-6-ジメチル-4-シアノビリジン | 3-5-ビス(2-6-ジメチル-4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール | 313-314℃ |
| 5 | ニコチン酸ヒドラジド | 2-シアノビリジン | 3-(2-ビリジル)-5-(3-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール | 246.5-248℃ |
| 6 | イソニコチン酸ヒドラジド | 2-シアノビリジン | 3-(2-ビリジル)-5-(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール | 260-261℃ |
| 7 | ニコチン酸ヒドラジド | 3-シアノビリジン | 3-5-ジ(3-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール | 223-225℃ |
| 8 | p-トルイル酸ヒドラジド | 4-シアノビリジン | 3-(p-トリル)-5-(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール | 226-228℃ |
| 9 | イソニコチン酸ヒドラジド | 4-シアノビリジン-N-オキシド | 5-(4-ビリジル)-3-(4-ビリジル-1-オキシド)-1-2-4-トリアゾール | 232-234.5℃ |

実施例 10

1-ブチル-3-5-ジ(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール

3-5-ジ(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール(0.5グラム)を無水酢酸(10ml)

に加え、その反応混合液を水蒸気浴温度にて20 35時間加熱する。得られる溶液をその溶液から固形物が分離するまで濃縮し、その固形物を濾過して集める。ヘキサンからの再結晶にて1-ブチル-3-5-ジ(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール、mp. 116-118℃を得る。

上の方法に於いて無水酢酸の代りに無水酢酸を用いると1-アセチル-3-5-ジ(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール、mp. 155.5-158℃を得る。

30 上の方法に於いて無水酢酸の代りに無水プロピオン酸を用いると1-プロピオニル-3-5-ビス(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾールを得る。

実施例 11

1-メチル-3-5-ビス(4-ビリジル)-1-2-4-トリアゾール

メタノール(60ml)中の4-シアノビリジン(4.1グラム、0.04モル)の溶液にナトリウム

(0.2グラム)を加える。得られる溶液を室温に 40て1/2時間放置した後、メタノール(80ml)

中のN-メチルイソニコチン酸ヒドラジド(6グラム、0.04モル)の溶液に加える。その溶液を3時間還流しその後溶液から固形物が分離するまで濃縮する。その固形物を濾過により集め、エタ

15

ノールからの再結晶にて1-メチル-3・5-ビス(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾール、mp. 168-170℃、を得る。

実施例 12

1-メチル-3-(4-ビリジル)-5-(4-ビリジル-1-オキシド)-1・2・4-トリアゾール

4-シアノビリジンをN-オキシド(4.1グラム、0.04モル)のメタノール(60ml)溶液にナトリウム(0.2グラム)を加える。得られる溶液を室温にて1/2時間放置した後メタノール(80ml)中の1-イソニコチノイル-2-メチルヒドラジン(6グラム、0.04モル)の溶液に加える。その溶液を3時間還流し、その後溶液から固形物が分離する迄濃縮する。その固形物を濾過により集め、そしてエタノールからの再結晶にて1-メチル-2-(4-ビリジル)-5-(4-ビリジル-1-オキシド)-1・2・4-トリアゾールを得る、mp. 219-221℃。

実施例 13

1-ベンゼンスルホン-3・5-ジ(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾール
100mlのテトラヒドロフラン中1.06g(0.005モル)の3・5-ジ(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾールに鉱油中の57%水素化ナトリウム(0.21g、0.005モル)を加える。反応混合液を1/2時間加熱還流し、冷却して塩化ベンゼンスルホン溶液(0.88g、0.005モル)を加える。その反応混合液を1/2時間加熱還流し、冷却して濾過した後濃縮し固形物とする。アセトニトリルより再結晶にて210-212℃にて融解する0.4gの1-ベンゼンスルホン-3・5-ジ(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾールを得る。

実施例 14

1-ジメチルカルバモイル-3・5-ジ(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾール *

16

200mlのテトラヒドロフラン中2.13g(0.01モル)の3・5-ジ(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾールに鉱油中の57%水素化ナトリウム(0.42g、0.01モル)を加える。その反応混合液を1時間加熱還流し、冷却して、10mlの塩化ジメチルカルバモイル溶液(1g、0.01モル)を滴々加える。その反応混合液を4時間加熱還流し冷却して濾過後油状物質に濃縮するとそれは固化する。ベンゼンから再結晶した後140-141.5℃にて融解する1.2gの1-ジメチルカルバモイル-3・5-ジ(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾールを得る。

実施例 15

1-n-プロピル-3・5-ビス(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾール
200mlの乾性テトラヒドロフラン中4.4g(0.02モル)の3・5-ビス(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾールに鉱油中の水素化ナトリウム(1g、0.024モル)を加える。その混合物を45分加熱還流する。その懸濁液を濃縮して固形物とし、N・N-ジメチルホルムアミド(70ml)および沃化n-プロピル(0.022モル)を加える。混合物を周囲温度にて0.5時間攪拌し、続いて4時間蒸気浴上で加熱する。その溶液を濃縮してゴム状とし、水を加えると固化する。メチルシクロヘキササンから再結晶すると、1-n-プロピル-3・5-ビス(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾール、m. p. 88-89.5℃を得る。

実施例 16-18

上記実施例15において、沃化n-プロピルにかえて下表の第2欄に示したアルキル化剤の等モル量を使用し、同様の方法によつて、第3欄に示したR₁₂置換基を有する1-R₁₂-3・5-ビス(4-ビリジル)-1・2・4-トリアゾールを得る。

| 実施例 | アルキル化剤 | R ₁₂ | 融 点 |
|-----|---|--|--------------|
| 16 | I-CH ₂ CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | 139-140℃ |
| 17 | I-CH(CH ₃) ₂ | -CH(CH ₃) ₂ | 123.5-125.5℃ |
| 18 | I-(CH ₂) ₃ CH ₃ | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | 88.5-89.5℃ |

17

本発明に従う上記の記述からの如何なる変更も
請求の範囲内に含まれると考えられるものである。

18

④引用文献

徳島大学薬学研究年報 9 1960 第15～
18頁
J. Chem. Soc. (C), 1968, 824

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All
☒ Clear Selections

☐ Print/Save Selected

☐ Send Results

Format
☐ Display Selected ☐ Free

1. ☒ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000863338

WPI Acc No: 1972-23309T/197215

3,5-disubstd 1,2,4-triazoles prodn - by cyclising
condensates of acylhydrazines and iminoesters

Patent Assignee: MERCK & CO INC (MERI)

Number of Countries: 011 Number of Patents: 013

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|------|----------|
| DE 2147882 | A | | | | | 197215 B |
| NL 7112372 | A | | | | | 197215 |
| JP 47007220 | A | | | | | 197217 |
| FR 2107985 | A | | | | | 197232 |
| BE 781056 | A | | | | | 197245 |
| DD 99792 | A | | | | | 197343 |
| ZA 7201583 | A | | | | | 197348 |
| GB 1352257 | A | 19740508 | | | | 197419 |
| CH 564009 | A | 19750715 | | | | 197534 |
| IL 38926 | A | 19750728 | | | | 197537 |
| JP 75024315 | B | 19750814 | | | | 197537 |
| CA 983504 | A | 19760210 | | | | 197609 |
| DE 2167227 | A | 19791220 | | | | 198001 |

Priority Applications (No Type Date): US 77808575 A 19770621; US 7075784 A
19700925; US 73361915 A 19730521; US 75539488 A 19750108; US 75547847 A
19750206

Abstract (Basic): DE 2147882 A

Cpds. of formula (I, Ia): and their pyridyl-N-oxides (where R1 is
1-5C alkyl, 2-6C alkanoyl, carbamoyl or alkylcarbamoyl; R3 is Ph,
alkyl-Ph, pyridyl or alkylpyridyl; R5 is pyridyl or alkylpyridyl) are
used for treating hyperuricaemia; gout and rheumatoid arthritis; they
are also hypotensives. They inhibit xanthinoxidase and reduce uric acid
level in serum and urine. They are prepd. by cyclising condensation
products of acylhydrazines and iminoesters (with or without isolation
of the inter. acylamidrazones) by heating, opt. with solvents.

Title Terms: PRODUCE; CYCLISING; CONDENSATE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): A61K-027/00; A61K-031/41;

C07D-055/06; C07D-057/00; C07D-401/04

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

☒ Select All
☒ Clear Selections

☐ Print/Save Selected

☐ Send Results

Format
☐ Display Selected ☐ Free

© 2005 Dialog, a Thomson business

PATENT SPECIFICATION

(11) 1 352 257

1 352 257

- (21) Application No. 43755/71 (22) Filed 20 Sept. 1971
 (31) Convention Application No. 75784 (32) Filed 25 Sept. 1970 in
 (33) United States of America (US)
 (44) Complete Specification published 8 May 1974
 (51) International Classification C07D 57/00; A61K 27/00
 (52) Index at acceptance
 C2C 1450 1530 215 220 226 22Y 246 247 250 251 252
 25Y 28X 29X 29Y 305 30Y 334 342 34Y 351 355
 35Y 386 396 401 40Y 551 579 584 613 615 61X
 625 62X 675 775 77Y 790 79Y KF QM UJ YX ZB
 A5B 382 38Y 39X 410 411 41Y 523 52Y 533 53X 541 542
 54Y 565 566 56Y 586 58Y 650 65Y 670 67Y
 (72) Inventors JOHN JAMES BALDWIN and FREDERICK
 CHARLES NOVELLO



(54) PYRIDYLTRIAZOLES, THEIR PREPARATION AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(71) We, MERCK & CO. INC., a corporation duly organised and existing under the laws of the State of New Jersey, United States of America, of Rahway, New Jersey, United States of America, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

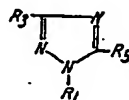
Gout is a condition affecting humans and lower animals, particularly birds and reptiles, which is characterized by perversion of the purine metabolism resulting in an excess of uric acid in the blood, by attacks of acute arthritis, and by formation of chalky deposits in the cartilages of the joints. These deposits are made up chiefly of urates, or uric acid. Hyperuricemia is a condition characterized by an excess of uric acid in the blood.

Uric acid serves no biochemical function in the body and is merely an end product of purine metabolism. It is well known that the purine bases adenine and guanine, which play key roles in a wide variety of chemical processes, both give rise to uric acid in the body. Adenylic acid and guanylic acid are converted to the free purine bases by destructive metabolic enzymes. A portion of the free purine bases is converted to purine ribonucleotides and the remainder is degraded to the free bases xanthine and hypoxanthine. A single enzyme, xanthine oxidase, converts both xanthine and hypoxanthine to uric acid for excretion.

Although human purine biosynthesis can be inhibited at the stage of formylglycinimide ribotide by the glutamine antagonists azaserine and 6-diazo-5-oxo-1-norleucine, a high incidence of undesirable side effects precludes their being used clinically for this purpose. In recent years, substantial progress had been made in attempting to control the extensive levels of uric acid in patients afflicted with gout through the use of pharmaceutical agents. Uric acid synthesis has been effectively blocked by the use of allopurinol, 4-hydroxypyrazolo-[3,4-d]-pyrimidine, a compound which is a structural isomer of hypoxanthine. Allopurinol acts as a specific inhibitor of the enzyme xanthine oxidase, which is responsible for the conversion of both hypoxanthine and xanthine to uric acid. As a direct result of the administration of this compound to patients afflicted with gout, part of the uric acid which would normally end up in the urine is replaced by the oxypurines hypoxanthine and xanthine, thus greatly reducing the content of uric acid in serum and urine. Azathioprine has also been employed in patients afflicted by gout to inhibit the excessive purine synthesis, which tends to produce abnormal amounts of uric acid. Other compounds, such as acetylsalicylic acid, thiophenylpyrazolidine, and phenylbutazone have been used in the treatment of gout. Many of the existing compounds used in the treatment of gout, however, relieve the inflammation and other symptoms connected

therewith but have no effect on the conditions which give rise to gouty arthritis or hyperuricemia. Thus, there is still a need for compounds which can be employed in the prophylactic treatment of gout as well as for the treatment of other abnormal conditions associated with hyperuricemia.

This invention is based on the discovery that compounds of the Formulas I and Ia are useful as anti-gout and anti-hyperuricemic agents in that they inhibit the action of xanthine oxidase and thus reduce the uric acid content of serum and urine:



I



Ia

In the formulae R_1 represents hydrogen, C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkanoyl, carbamoyl, $(C_{1-3}$ alkyl)-carbamoyl or di(C_{1-3} alkyl)carbamoyl, R_3 represents phenyl, $(C_{1-3}$ alkyl)phenyl, pyridyl or $(C_{1-3}$ alkyl)-pyridyl, and R_5 represents pyridyl or $(C_{1-3}$ alkyl)-pyridyl. Also useful for the same purpose are the N-oxides and non-toxic salts of such compounds, the N-oxides being of the pyridine nitrogen atom.

Such compounds also possess useful hypotensive activity.

This invention provides pharmaceutical compositions containing the compounds of formulae I and Ia as anti-gout, anti-hyperuricemic and hypotensive agents. The said pharmaceutical compositions of the present invention contain a compound of formula I or Ia, or a non-toxic salt thereof, or an N-oxide of the pyridine nitrogen thereof, together with a pharmaceutical carrier that is either a solid, a sterile injectable liquid, or a liquid containing a preservative, a flavouring or sweetening agent or a suspending, dispersing or emulsifying agent.

The invention also provides a method of treating gout and hyperuricemia in non-human animals by the administration of effective amounts of the said compounds to a host requiring them.

The said N-oxides, the compounds in which R_1 is other than hydrogen, the compounds in which R_5 is hydrogen and R_3 is 2-pyridyl, 3-pyridyl, $(C_{1-3}$ alkyl)-2-pyridyl or $(C_{1-3}$ alkyl)-3-pyridyl, and the non-toxic salts of these compounds are novel, and such compounds, and pharmaceutical compositions containing such compounds with a pharmaceutical carrier, constitute other embodiments of the invention.

Among suitable values of R_1 are methyl, ethyl, butyl, amyl, acetyl, propionyl, butyryl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl and dipropylcarbamoyl. It is preferred however that R_1 be hydrogen.

When R_3 is an alkylphenyl or alkylpyridyl radical, and when R_5 is an alkylpyridyl radical, the alkyl group(s), which, if more than one, may be the same or different, are preferably methyl, ethyl or *n*-propyl. The pyridyl or alkylpyridyl substituent may be any one of the possible isomers. In the preferred active compounds, R_3 is phenyl or 4-pyridyl and R_5 is 4-pyridyl. The compounds in which R_1 is hydrogen and R_5 is 4-pyridyl are not novel, though they have good activity.

The non-toxic salts of the 1,2,4-triazoles include the alkali metal and alkaline-earth metal salts such as the sodium, potassium and calcium salts. Also included are the acid-addition salts and quaternary salts of the pyridyl nitrogen atom, examples being the methiodides, ethiodides, hydrochlorides, sulfates, tartrates and oxalates.

The compositions of the present invention containing an active compound as defined above are preferably in the form of a solid orally administrable dosage unit such as tablets or capsules, or as solutions or suspensions of the type represented by syrups and elixirs. The amount of active ingredient in the pharmaceutical composition may be varied within reasonable limits depending upon such factors as pharmaceutical elegance and the amount of drug desired at each administration. It is convenient to use solid unit dosage formulations containing from 25 to 500 milligrams of active ingre-

dient, and liquid preparations containing from 5 to 40% by weight of active ingredient.

These compositions may be made by any of the known pharmaceutical methods. For example, for tablets the triazoles are compounded with an inert pharmaceutical carrier which may contain a suitable binder, for example, gums, starches, and sugars. They may also be incorporated into a gelatin capsule with or without a diluent, or formulated into elixirs, syrups or suspensions which have the advantage of being susceptible to manipulations in flavor by the addition of standard natural or synthetic flavoring materials. The compound is generally administered in compositions which are so proportioned as to afford a dosage of 30 mg. to 1.5 gm. per day as the effective amount. The preferred oral dosage level is about 100—800 mg. per day.

The following examples of formulations, in which mesh, screen and capsule sizes are U.S. standards, serve to illustrate typical tablet, capsule, and elixir formulations containing the therapeutically active triazoles of this invention:

FORMULATION I

Compressed Tablet Comprising 0.5 gm. of
Active Ingredient

| Ingredient | Amount — Mg. |
|--|--------------|
| 3-(3-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 500.0 |
| Starch paste — 12½%, 100 cc. allow. | 12.5 |
| | 512.5 |
| Starch, U.S.P. Corn | 25.0 |
| Magnesium stearate | 5.5 |
| | 543.0 |

The 3-(3-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is granulated with the starch paste and while moist passed through a No. 14 screen, dried at 45°C. for 20 hours, and then passed 3 times through a No. 14 screen. The starch is then passed through a No. 90 bolting cloth onto the granulation, and all ingredients are blended thoroughly. The magnesium stearate is passed through a No. 90 bolting cloth onto the granulation product, and these ingredients are blended, after which the granulation product is compressed into tablets using a 14/32" flat, bevelled, scored punch having a thickness of 0.205 ± 0.005 " yielding 1,000 tablets each weighing 0.543 grams.

A similar tablet containing 3,5-di-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is prepared by following the above procedure and using the di-(4-pyridyl)-triazole as starting compound.

FORMULATION II

Encapsulation — For 350 mg. Capsule

| Ingredient | Amount — Mg. |
|---------------------------------------|--------------|
| 3-phenyl-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 250 |
| Lactose | 93 |
| Talc | 7 |

The lactose, talc and the 3-phenyl-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole are blended in suitable blending equipment, and encapsulated into a No. 2 capsule at a target weight of 350 mg.

FORMULATION III

Liquid Suspension — Formula

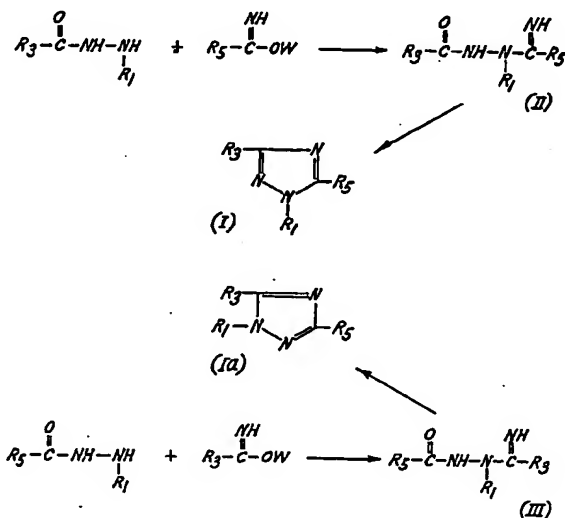
| Ingredient | Amount — g./l. |
|---|----------------|
| Veegum. H.V. | 3.0 |
| Water | 150.0 |
| Methyl paraben | 1.0 |
| 1-methyl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 50.0 |
| Kaolin | 10.0 |
| Flavor | 1.0 |
| Glycerin, 9.5 grams to 1 liter | |

- 5 Suspend the Veegum in water with vigorous agitation, add the methyl paraben and
allow the mixture to stand overnight to ensure complete hydration of Veegum. In a
separate vessel suspend the 1-methyl-3,5-di-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole in about 750
cc. of glycerin. Add the kaolin and stir until homogeneous. Slowly add the aqueous
dispersion of Veegum and methyl paraben. Add the flavor and continue agitation for
10 1 hour to ensure homogeneity. Q.S. with remaining glycerin to 1:1. Stir until
homogeneous. 1 Teaspoonful contains 250 mg. of 1-methyl-3,5-di-(4-pyridyl)-1,2,4-
triazole. 10

Representative compounds which are part of the present invention and which may
be formulated as described above are:

- 15 3,5-di(2-pyridyl)-1,2,4-triazole, 15
5-(4-pyridyl)-3-(2-methyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
3,5-bis(2-methyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
5-(4-pyridyl)-3-(2,6-dimethyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
3,5-bis(2,6-dimethyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
20 1-butyryl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole, 20
1-acetyl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
1-ethyl-3,5-di(2-pyridyl)-1,2,4-triazole,
1-carbamoyl-3,5-di(2-pyridyl)-1,2,4-triazole,
3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
25 3-phenyl-5-(4-pyridyl-N-oxide)-1,2,4-triazole, 25
3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole hydrochloride, and
3-(2,4,6-trimethylphenyl)-5-(2-methyl-5-ethyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole sulfate.

The compounds of Formulas I and Ia can be prepared by the series of reactions
set forth in the following flow diagram:



where R_1 , R_3 , and R_5 are as defined above, and W is a C_{1-8} alkyl group.

As can be seen from the above reaction scheme, a substituted hydrazine compound, for example nicotinoylhydrazine, is reacted with an imino ester in a suitable solvent. Either low boiling solvents such as methanol, ethanol, or nitromethane, or high boiling solvents such as decahydronaphthalene, xylene, or dimethylsulfoxide may be used. When low boiling solvents are used, the product of the reaction is usually the intermediate acylamidrazone. A reaction time of 3–20 hours at temperatures from room temperature to the reflux temperature of the solvent is suitable. The intermediate acylamidrazone II (III) may be converted to compound I (Ia) by heating, e.g. in the absence of solvent at temperatures between 125–300°C. for from 15 minutes to 1 hour or in higher boiling solvents at or near the reflux temperature of the solvent for from 1 to 20 hours. The final cyclized product is isolated and purified by known techniques. When high boiling solvents are used, the reaction is conveniently carried out at or near the reflux temperature of the solvent. The preferred temperature range is from 100° to 200°C. The reaction time is dependent upon the particular temperature range. The reaction is carried out without isolation of the intermediate compound and the final cyclized product is isolated and purified by techniques known in the art. For example, the product may be crystallized from a suitable solvent, such as methanol or ethanol. As can be seen from the above reaction diagram, where R_1 is other than hydrogen, the selection of the particular hydrazine compound and the particular imino ester will depend upon which substituent is desired in the 3 and/or 5 position.

Alternatively, the 1,2,4-triazoles described herein may be prepared by reacting a suitable carbonitrile such as, for example, 4-cyanopyridine, with an alkali metal such as sodium or potassium in a C_{1-8} alkanol to form the imino ester. The solution of the intermediate is then reacted with a suitable carboxylic acid hydrazide, for example pyridinecarboxylic acid hydrazide, in a suitable solvent, such as methanol or ethanol. The reaction mixture is first heated, preferably at reflux temperature, for about 1–2 hours, after which the reaction mixture is concentrated by removal of the solvent, and the solid intermediate is heated at elevated temperatures, preferably at a temperature between 100–300°C., for from about 15 minutes to several hours. The product is collected by known techniques. Where high boiling solvents are used, the reaction is conveniently carried out at or near the reflux temperature of the solvent. The preferred temperature range is 100–200°C., the preferred reaction time being dependent upon the temperature range.

Those compounds having a substituent in the 1 position may also be prepared by reacting a substituted triazole in which R_1 is a hydrogen atom with an appropriate alkylating, acylating or carbamoylating agent. Where R_3 and R_5 are both different substituents, a mixture of compounds is obtained in those cases where R_1 is other than hydrogen, i.e., the substituent may be substituted on either one of the adjacent

nitrogen atoms in the triazole ring. For example, where the substituent is a C_{1-3} alkanoyl group such as an acetyl or butyryl group, the triazole is reacted with the appropriate alkanoyl anhydride such as, for example, acetic anhydride or butyric anhydride. Where the substituent in the 1 position is an alkyl group, alkylation is achieved by reacting the sodium salt of the triazole with an alkylating agent, for example, dimethyl sulfate. Alkylation of the 1,2,4-triazoles generally occurs in the 1 position. Where the alkyl group is a methyl group, methylation can be achieved by reacting the triazole with diazomethane in a suitable solvent, such as diethyl ether. The 1-carbamoyl compounds may be synthesized by reacting the parent compound with a carbamoyl halide, (C_{1-3} alkyl)carbamoylhalide or di (C_{1-3} alkyl)-carbamoyl halide in an inert solvent such as tetrahydrofuran.

An alternative method for preparing those compounds having an alkyl group in the 1 position consists of first reacting a nitrile, for example, 4-cyanopyridine, with sodium in an alcoholic solvent, such as methanol, at room temperature and adding to the resulting solution a hydrazide, for example, and N-(C_{1-3} alkyl)-isonicotinic acid hydrazide. The reaction mixture is heated, generally at reflux temperature, and the alkylated triazole is isolated by known techniques: For example, the solution may be concentrated, and the solid product collected by filtration. Depending upon the nature of the substituent, either the final cyclized product is obtained or the intermediate acylamidrazone. In the case where the intermediate acylamidrazone is obtained, the intermediate may be heated without a solvent at about 100—300°C. for from about 15 minutes to several hours, or it may be heated in a high boiling solvent at a temperature from 100 to 200°C. for from 1 to 20 hours.

The following examples are given for the purpose of illustration of the invention.

EXAMPLE 1:

5-(4-Pyridyl)-3-(2-methyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole

Sodium (0.4 gram) is added to 4-cyanopyridine (8.3 grams, 0.08 mole) in methanol, and the solution is allowed to stand for 30 minutes at room temperature. A suspension of 2-methylisonicotinic acid hydrazide (0.07 mole) in methanol (160 ml.) is added, and the resulting solution is heated at reflux temperature for 30 minutes. After cooling, the intermediate acylamidrazone is collected by filtration. The acyclic intermediate is then heated at 260°C. for 15 minutes, after which the reaction is cooled to room temperature. Upon recrystallisation from acetonitrile-water, 5-(4-pyridyl)-3-(2-methyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole is obtained, m.p. 245—248°C.

EXAMPLES 2—9.

The following compounds are prepared by the reaction procedure described in Example 1:

EXAMPLES 2 — 9

| Example | Hydrazide | Nitrile | Compound | Melting Point |
|---------|---|------------------------------|---|---------------|
| 2 | 2-Methylisonicotinic acid hydrazide | 2-methyl-4-cyanopyridine | 3,5-bis(2-methyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 229—231 °C. |
| 3 | isonicotinic acid hydrazide | 2,6-dimethyl-4-cyanopyridine | 5-(4-pyridyl)-3-(2,6-dimethyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 292—293 °C. |
| 4 | 2,6-dimethylisonicotinic acid hydrazide | 2,6-dimethyl-4-cyanopyridine | 3,5-bis(2,6-dimethyl-4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 313—314 °C. |
| 5 | nicotinic acid hydrazide | 2-cyanopyridine | 3-(2-pyridyl)-5-(3-pyridyl)-1,2,4-triazole | 246.5—248 °C. |
| 6 | isonicotinic acid hydrazide | 2-cyanopyridine | 3-(2-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 260—261 °C. |
| 7 | nicotinic acid hydrazide | 3-cyanopyridine | 3,5-di(3-pyridyl)-1,2,4-triazole | 223—225 °C. |
| 8 | p-toluic acid hydrazide | 4-cyanopyridine | 3-(p-tolyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole | 226—228 °C. |
| 9 | isonicotinic acid hydrazide | 4-cyanopyridine-N-oxide | 5-(4-pyridyl)-3-(4-pyridyl-1-oxide)-1,2,4-triazole | 332—334.5 °C. |

EXAMPLE 10.

3,5-Di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole (0.5 grams) is added to butyric anhydride (10 ml.), and the reaction mixture is heated at steam bath temperature for 20 hours. The resulting solution is concentrated until a solid separates out of solution, and the solid is collected by filtration. Upon recrystallisation from hexane, 1-butyryl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2-triazole is obtained, m.p. 116—118 °C.

When in the above procedure acetic anhydride is employed in place of butyric anhydride, 1-acetyl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is obtained, m.p. 155.5—158 °C.

When in the above procedure propionic anhydride is employed in place of butyric anhydride, 1-propionyl-3,5-bis-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is obtained.

5

10

EXAMPLE 11.

1-Methyl-3,5-di-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole

To a solution of 4-cyanopyridine (4.1 grams, 0.04 mole) in methanol (60 ml.) is added sodium (0.2 grams). The resulting solution is allowed to stand at room temperature for half an hour and is then added to a solution of N-methylisonicotinic acid hydrazide (6 grams, 0.04 mole) in methanol (80 ml.). The solution is refluxed for 3 hours and is then concentrated until a solid separates out of solution. The solid is collected by filtration and, upon recrystallization from ethanol, 1-methyl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is obtained, m.p. 168—170°C.

EXAMPLE 12.

1-Methyl-3-(4-pyridyl)-5-(4-pyridyl-1-oxide)-1,2,4-triazole

To a solution of 4-cyanopyridine-N-oxide (4.1 grams, 0.04 mole) in methanol (60 ml.) is added sodium (0.2 gram). The resulting solution is allowed to stand at room temperature for half an hour and is then added to a solution of 1-isonicotinoyl-2-methylhydrazine (6 grams, 0.04 mole) in methanol (80 ml.). The solution is refluxed for 3 hours and is then concentrated until a solid separates out of solution. The solid is collected by filtration, and, upon recrystallization from ethanol, 1-methyl-2-(4-pyridyl)-5-(4-pyridyl-1-oxide)-1,2,4-triazole is obtained, m.p. 219—221°C.

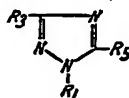
EXAMPLE 13.

1-Dimethylcarbamoyl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole

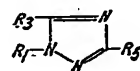
To 2.13 g. (0.01 mole) of 3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole in 200 ml. of tetrahydrofuran is added 57% sodium hydride in mineral oil (0.42 g., 0.01 mole). The reaction mixture is heated at reflux for 1 hour, cooled and a solution of dimethylcarbamoyl chloride (1 g., 0.01 mole) in 10 ml. of tetrahydrofuran is added dropwise. The reaction mixture is heated at reflux for 4 hours, cooled, filtered and concentrated to an oil which solidifies. After recrystallization from benzene 1.2 g. of 1-dimethylcarbamoyl-3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole, which melts at 140—141.5°C., is obtained.

WHAT WE CLAIM IS:—

1. A composition useful for the treatment of hyperuricemia that comprises, as active ingredient, a compound of the formula:



or



or a non-toxic salt thereof or an N-oxide of the pyridine nitrogen thereof, together with a solid pharmaceutically acceptable carrier, where R₁ represents hydrogen, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₆ alkanoyl, carbamoyl, (C₁₋₃ alkyl)carbamoyl or di (C₁₋₃ alkyl)carbamoyl, R₂ represents phenyl, (C₁₋₃ alkyl)-phenyl, pyridyl or (C₁₋₃ alkyl)-pyridyl and R₃ represents pyridyl or (C₁₋₃ alkyl)-pyridyl.

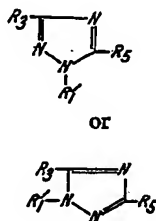
2. A composition as claimed in Claim 1, in unit dosage form containing from 25 to 500 mg of active ingredient.

3. A composition as claimed in Claim 1 in the form of a tablet or capsule.

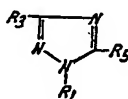
4. A composition useful for the treatment of hyperuricemia that comprises, as active ingredient, a compound of either of the formulae set forth in Claim 1 or a non-toxic salt thereof or an N-oxide of the pyridine nitrogen thereof in a sterile injectable liquid.

5. A composition useful for the treatment of hyperuricemia that comprises, as active ingredient, a compound of either of the formulae set forth in Claim 1 or a non-toxic salt thereof or an N-oxide of the pyridine nitrogen thereof, together with a liquid containing a preservative, a flavouring or sweetening agent or a suspending, dispersing or emulsifying agent.

6. A composition as claimed in Claim 5 in the form of a syrup or elixir.
7. A composition as claimed in any one of Claims 1—6 in which R_1 is hydrogen and R_2 is 4-pyridyl.
8. A composition as claimed in any one of Claims 1—6 in which the active ingredient is 3,5-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.
9. A composition as claimed in Claim 1, substantially as hereinbefore described in Formulation I or II.
10. A method of treating gout and hyperuricemia in non-human animals that comprises administering to such an animal suffering from gout an effective amount of a compound of either of the formulae set forth in Claim 1 or a non-toxic salt or an N-oxide of the pyridine nitrogen thereof.
11. A method as claimed in Claim 10 in which the daily dosage of the compound is from 30 mg to 1.5 g.
12. A method as claimed in Claim 10 or 11 in which the compound is 3,4-di(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.
13. A compound of the formula:



- 20 in which R_1 is C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkanoyl, carbamoyl, $(C_{1-3}$ alkyl)-carbamoyl or di(C_{1-3} alkyl)-carbamoyl and R_2 and R_3 are as defined in Claim 1.
- 20 14. An N-oxide of the pyridine nitrogen of a compound having the formula:



- 25 in which R_1 , R_2 and R_3 are as defined in Claim 1.
- 25 15. An N-oxide of the pyridine nitrogen of a compound having the formula:

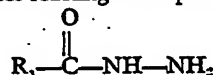


- in which R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 1.
16. A compound having the formula

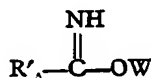


- 30 in which R_2 is as defined in claim 1 and R_1 is 2-pyridyl, 3-pyridyl, $(C_{1-5}$ alkyl)-2-pyridyl or $(C_{1-5}$ alkyl)-3-pyridyl.
- 30

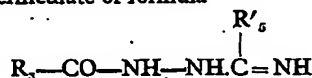
17. A non-toxic salt of a compound as claimed in claim 13.
 18. A non-toxic salt of a compound as claimed in claim 16.
 19. The process that comprises reacting a compound of the formula



5 with a compound of the formula



10 and heating the resulting intermediate of formula



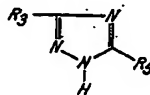
15 to produce a compound as claimed in claim 16, where W is C₁₋₅ alkyl and R₃ and R'₃ are as defined in claim 16.

20. The process that comprises reacting a compound of the formula

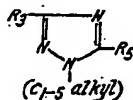


20 with a compound of formula R₃.C(OW)=NH to produce an intermediate compound of the formula R₃-CO-NH.NR'₁.C(R₃)=NH or reacting a compound of the formula R₃-CO-NH-NHR'₁ with a compound of formula R₃-C(OW)=NH to produce an intermediate compound of formula R₃-CO-NH-NR'₁.C(R₃)=NH, and heating the intermediate compound to produce a compound as claimed in claim 13, R₃ and R₃ being as defined in claim 1, R'₁ being as defined in claim 13 and W being C₁₋₅ alkyl.

25 21. The process that comprises reacting a compound of the formula:



where R₃ and R₅ are as defined in Claim 1, with an alkylating agent to produce a compound of general formula:



30 22. A process that produces a compound as claimed in Claim 16, substantially as hereinbefore described in Example 5 or 7.

23. A process that produces a compound as claimed in Claim 13, substantially as hereinbefore described in Example 10, 11 or 13.

35 24. A process that produces a compound as claimed in Claim 14 or 15, substantially as hereinbefore described in Example 12.

25. A compound as claimed in Claim 16, when prepared by a process as claimed in Claim 19 or 22.

30 26. A compound as claimed in Claim 13, when prepared by a process as claimed in Claim 20, 21 or 23.

40 27. A compound as claimed in Claim 14 or 15, when prepared by a process as claimed in Claim 24.

28. A pharmaceutical composition containing a compound as claimed in any one of Claims 13-18 and 25-27 together with a pharmaceutical carrier.

45 29. A composition as claimed in any one of Claims 1-6, in which the active ingredient is a compound as claimed in any one of Claims 13-18 and 25-27.

For the Applicants,
D. YOUNG & CO.,
Chartered Patent Agents,
9 and 10 Staple Inn,
London WC1V 7RD.

Printed for Her Majesty's Stationery Office by the Courier Press, Leamington Spa, 1974.
Published by the Patent Office, 25 Southampton Buildings, London, WC2A 1AY, from
which copies may be obtained.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.